

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21. 9. 2004

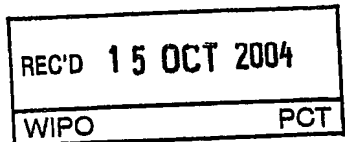
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 8月29日

出願番号  
Application Number: 特願2003-306088  
[ST. 10/C]: [JP 2003-306088]

出願人  
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社



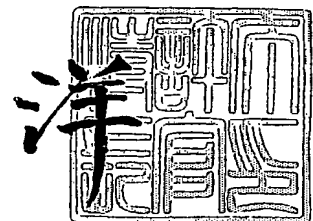
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2004年 9月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 LPAJP-12  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61P 37/06  
A61K 31/19  
C07C 53/132

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
【氏名】 中出 真嗣

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
【氏名】 水野 弘貴

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
【氏名】 南 真志

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
【氏名】 佐賀 寛

【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 029595  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

S1P 受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬。

**【請求項 2】**

免疫抑制剤である請求項 1 記載の医薬。

**【請求項 3】**

S1P 受容体が EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6 および／または EDG-8 である請求項 2 記載の剤。

**【請求項 4】**

S1P 受容体が EDG-6 である請求項 3 記載の剤。

**【請求項 5】**

EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-6 アゴニストである請求項 4 記載の剤。

**【請求項 6】**

拒絶反応の予防および／または抑制剤である請求項 2 記載の剤。

**【請求項 7】**

拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である請求項 6 記載の剤。

**【請求項 8】**

移植が臓器、組織および／または細胞の移植である請求項 7 記載の剤。

**【請求項 9】**

臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髄細胞および／または脾臓細胞である請求項 8 記載の剤。

**【請求項 10】**

自己免疫疾患の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の剤。

**【請求項 11】**

自己免疫疾患が膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および／または橋本病である請求項 10 記載の剤。

**【請求項 12】**

アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の剤。

**【請求項 13】**

アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である請求項 12 記載の剤。

**【請求項 14】**

リンパ球減少作用剤である請求項 1 記載の医薬。

**【請求項 15】**

リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤である請求項 14 記載の剤。

**【請求項 16】**

リンパ球減少作用剤がガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である請求項 14 記載の剤。

**【請求項 17】**

S1P 受容体が EDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6 および／または EDG-8 である請求項 14 記載の剤。

**【請求項 18】**

S1P 受容体が EDG-6 である請求項 17 記載の剤。

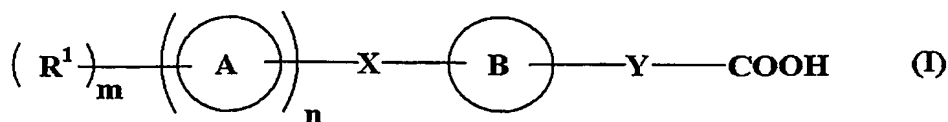
**【請求項 19】**

EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-6 アゴニストである請求項 18 記載の剤。

## 【請求項 20】

S1P 受容体結合能を有する化合物が、一般式 (I)

## 【化 1】



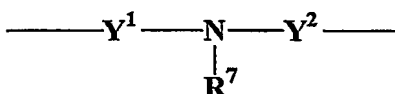
〔式中、環 A は環状基を表わし、環 B はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、X は結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わし、Y は結合手または主鎖の原子数 1～10 のスペーサーを表わし、n は 0 または 1 を表わし、n が 1 の場合、m は 0 または 1～7 の整数を表わし、かつ R<sup>1</sup> は置換基を表わし、かつ m が 2 以上のとき複数の R<sup>1</sup> は同じでも異なってもよく、n が 0 の場合、m は 1 を表わし、かつ R<sup>1</sup> は水素原子または置換基を表わすものとする。〕

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 21】

Y が

## 【化 2】



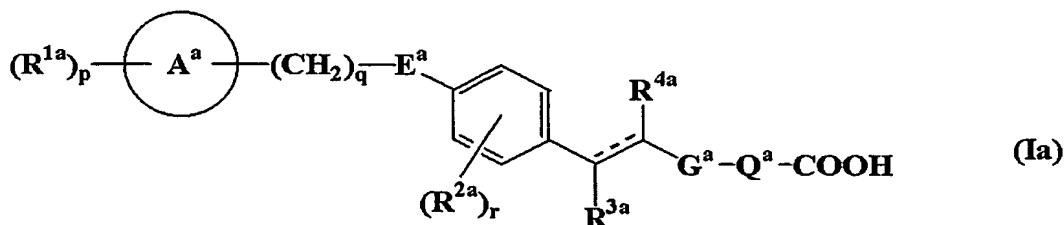
〔式中、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1～9 のスペーサーを表わし（ただし、Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> の主鎖の原子数の総数は 9 を超えないものとする。）、R<sup>7</sup> は水素原子または置換基を表わす。〕

である請求項 20 記載の剤。

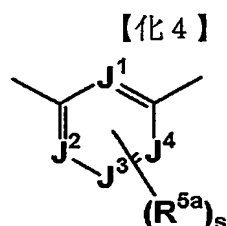
## 【請求項 22】

化合物が、一般式 (Ia)

## 【化 3】



〔式中、R<sup>1a</sup> は、C1～8 アルキル基、C1～8 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、A<sup>a</sup> 環は、C5～7 の単環炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環複素環を表わし、E<sup>a</sup> は、-CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- または -NR<sup>6a</sup>- を表わし（基中、R<sup>6a</sup> は、水素原子または C1～8 アルキル基を表わす。）、R<sup>2a</sup> は、C1～8 アルキル基、C1～8 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、R<sup>3a</sup> は、水素原子または C1～8 アルキル基を表わし、R<sup>4a</sup> は、水素原子または C1～8 アルキル基を表わすか、R<sup>2a</sup> と R<sup>4a</sup> は、一緒になって、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または -CH=CH- を表わし、G<sup>a</sup> は、-CONR<sup>7a</sup>-, -NR<sup>7a</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7a</sup>-, -NR<sup>7a</sup>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7a</sup>- または -NR<sup>7a</sup>CH<sub>2</sub>- を表わし（基中、R<sup>7a</sup> は、水素原子、C1～8 アルキル基、Cyc1 または Cyc1 によって置換された C1～8 アルキル基を表わし、Cyc1 は、C5～7 の単環炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環複素環を表わす。）、Q<sup>a</sup> は、C1～4 アルキレン基または



基を表わし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 $R^{5a}$  は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9)  $-OR^{9a}$  基、(10)  $-SR^{10a}$  基、(11)  $-COOR^{11a}$  基、(12)  $-NR^{12a}R^{13a}$  基、(13)  $-CONR^{14a}R^{15a}$  基、(14)  $-SO_2NR^{16a}R^{17a}$  基、(15)  $-NR^{18a}COR^{19a}$  基、(16)  $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$  基、(17)  $-SO_2R^{22a}$  基、または(18)  $-OP(O)(OR^{23a})_2$  基を表わし（基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 $R^{20a}$  および  $R^{23a}$  は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、 $R^{12a}$ と $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$ と $R^{15a}$ 、 $R^{16a}$ と $R^{17a}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、 $R^{19a}$  および  $R^{21a}$  は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 $R^{22a}$  は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。）、 $p$  は、0または1～5の整数を表わし、 $q$  は、4～6の整数を表わし、 $r$  は、0または1～4の整数を表わし、 $s$  は、0または1～4の整数を表わし、

## 【化5】

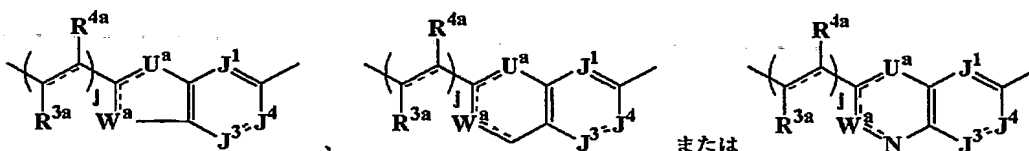
は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項21記載の剤。

## 【請求項23】

$Y^s$  が

## 【化6】



[式中、 $U^a$  は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、 $W^a$  は、炭素原子または窒素原子を表わし、 $j$  は0または1を表わし、 $J^1$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  は、それぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

## 【化7】

は、一重結合または二重結合を表わし、その他の記号は請求項20記載の記号と同じ意味を表わす。]

である請求項20記載の剤。

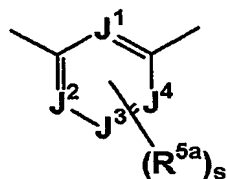
## 【請求項24】

$Q^a$  がC1～4アルキル基を表わす請求項22記載の剤。

## 【請求項 25】

Q<sup>a</sup> が

【化 8】



〔式中、全ての記号は請求項 22 記載の記号と同じ意味を表わす。〕  
を表わす請求項 22 記載の剤。

## 【請求項 26】

(1) 2-〔3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ〕酢酸、(2) 3-〔3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ〕プロパン酸、(3) 3-〔2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ〕プロパン酸、(4) 2-〔3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ〕酢酸または(5) 2-〔N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ〕酢酸である請求項 24 記載の剤。

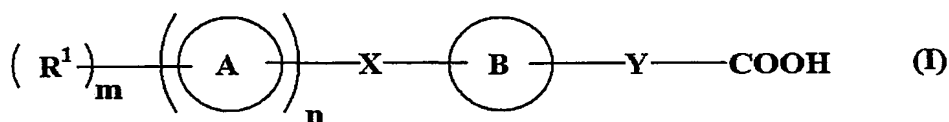
## 【請求項 27】

(1) 3-カルボキシ-5-〔3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ〕安息香酸または(2) 2-クロロ-5-〔3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ〕安息香酸である請求項 25 記載の剤。

## 【請求項 28】

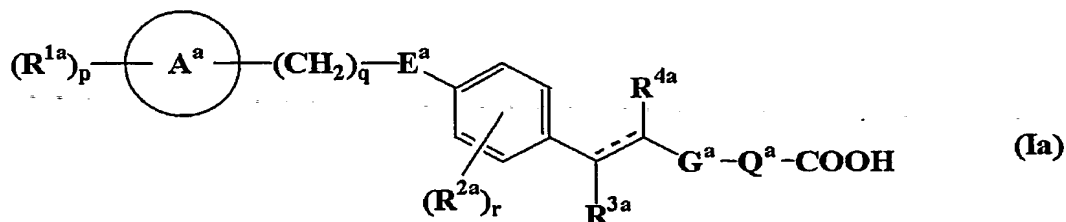
一般式 (I)

【化 9】



〔式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。ただし一般式 (I a) 〕

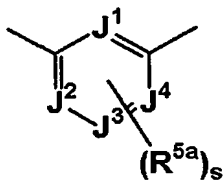
【化 10】



〔式中、R<sup>1a</sup> は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、A<sup>a</sup> 環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、E<sup>a</sup> は、-CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-または-NR<sup>6a</sup>-を表わし(基中、R<sup>6a</sup> は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。)、R<sup>2a</sup> は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、R<sup>3a</sup> は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、R<sup>4a</sup> は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、R<sup>2a</sup> と R<sup>4a</sup> は、一緒になって、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を表わし、G<sup>a</sup> は、-CONR<sup>7a</sup>-, -NR<sup>7a</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7a</sup>-, -NR<sup>7a</sup>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7a</sup>-または-NR<sup>7a</sup>CH<sub>2</sub>-を表わし(基中、R<sup>7a</sup> は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によ

って置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、Q<sup>a</sup>は、C1～4アルキレン基または

## 【化11】



基を表わし、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>およびJ<sup>4</sup>は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、R<sup>5a</sup>は、(1)C1～8アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)トリフルオロメトキシ基、(7)フェニル基、(8)テトラゾリル基、(9)－OR<sup>9a</sup>基、(10)－SR<sup>10a</sup>基、(11)－COOR<sup>11a</sup>基、(12)－NR<sup>12a</sup>基、(13)－CONR<sup>14a</sup>基、(14)－SO<sub>2</sub>NR<sup>16a</sup>基、(15)－NR<sup>18a</sup>COR<sup>19a</sup>基、(16)－NR<sup>20a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21a</sup>基、(17)－SO<sub>2</sub>R<sup>22a</sup>基、または(18)－OP(O)(OR<sup>23a</sup>)<sub>2</sub>基を表わし(基中、R<sup>9a</sup>～R<sup>18a</sup>、R<sup>20a</sup>およびR<sup>23a</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、R<sup>12a</sup>とR<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>とR<sup>15a</sup>、R<sup>16a</sup>とR<sup>17a</sup>は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。))を表わし、R<sup>19a</sup>およびR<sup>21a</sup>は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、R<sup>22a</sup>は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、pは、0または1～5の整数を表わし、qは、4～6の整数を表わし、rは、0または1～4の整数を表わし、sは、0または1～4の整数を表わし、

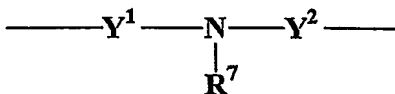
## 【化12】

は、一重結合または二重結合を表わす。)で示される化合物を除く。]  
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩。

## 【請求項29】

Yが

## 【化13】

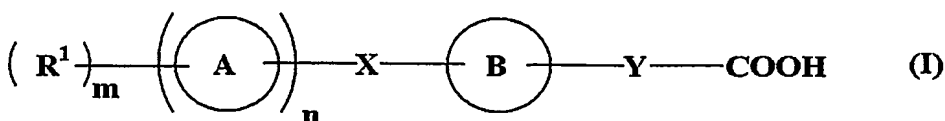


[式中、全ての記号は請求項21記載の記号と同じ意味を表わす。]  
である請求項28記載の化合物。

## 【請求項30】

一般式(I)

## 【化14】



[式中、全ての記号は請求項20記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分とする EDG-6 活性化剤。

【請求項 31】

請求項 28 記載の化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 32】

代謝拮抗剤、アルキル化剤、T細胞活性阻害剤、カルシニューリン阻害剤、増殖シグナル阻害剤、ステロイド剤、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療剤、抗生物質、抗ウイルス剤および抗真菌剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤と組み合わせてなる請求項 1 記載の剤。

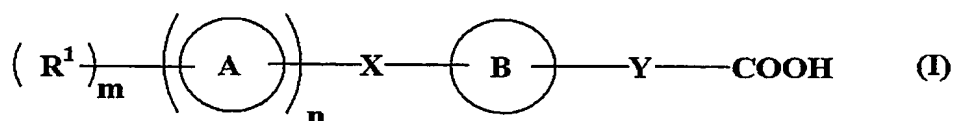
【請求項 33】

S1P 受容体結合能を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫抑制方法。

【請求項 34】

一般式 (I)

【化 15】



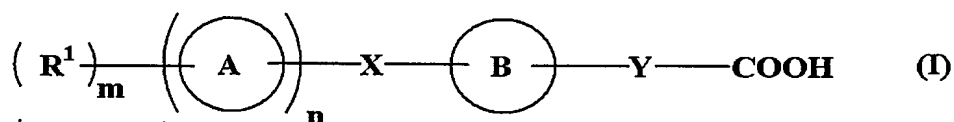
[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫抑制方法。

【請求項 35】

一般式 (I)

【化 16】



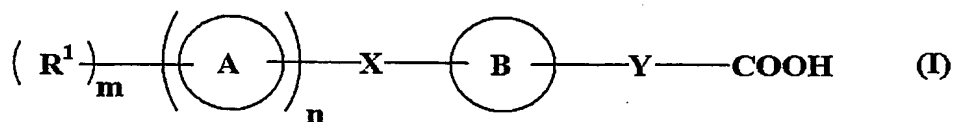
[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるリンパ球減少方法。

【請求項 36】

一般式 (I)

【化 17】



[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における EDG-6 活性化方法。

【請求項 37】

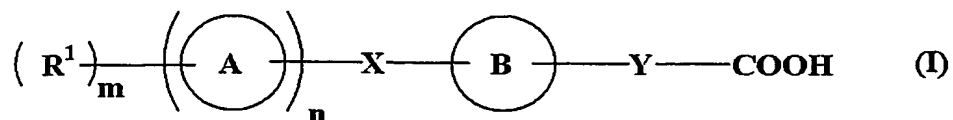
免疫抑制剤を製造するための、S1P 受容体結合能を有する化合物の使用。

【請求項 38】

免疫抑制剤を製造するための、一般式 (I)



【化 18】

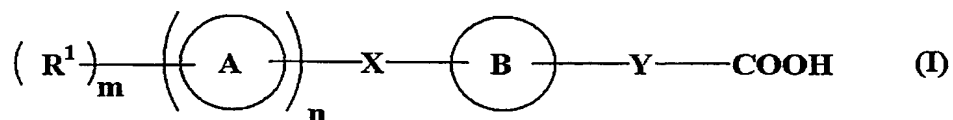


[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]  
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用。

【請求項 39】

リンパ球減少作用剤を製造するための、一般式 (I)

【化 19】

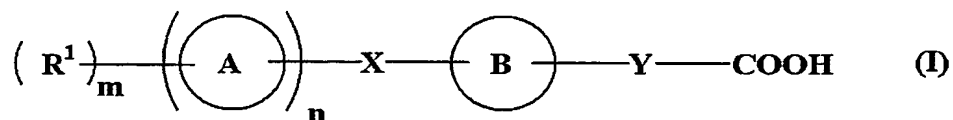


[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]  
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用。

【請求項 40】

EDG-6 活性化剤を製造するための、一般式 (I)

【化 20】



[式中、全ての記号は請求項 20 記載の記号と同じ意味を表わす。]  
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】S1P受容体結合能を有する化合物を有効成分として含有してなる医薬

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（以下S1Pと略記）受容体結合能を有する化合物およびそれらを有効成分とする医薬に関する。

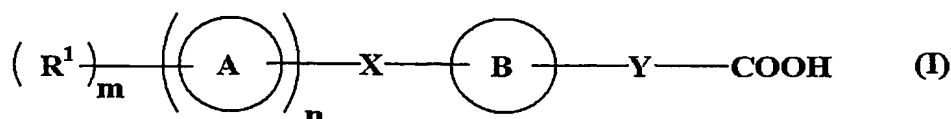
【0002】

さらに詳しく言えば、本発明は

- (1) S1P受容体結合能を有する化合物、
- (2) それらを有効成分とする医薬、
- (3) 一般式 (I)

【0003】

【化1】



【0004】

(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、

(4) 前記一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩を有効成分とする医薬に関する。

## 【背景技術】

【0005】

FTY720は、スフィンゴシンに類似した構造をしており、動物実験において強力な免疫抑制作用を有することが知られている。FTY720には、リンパ球のリンパ器官へのホーミングを加速し、かつホーミングしたリンパ球をリンパ器官に滞留させる作用があり、このため生体へFTY720を投与すると、循環血中からリンパ球が速やかに消失し、臓器移植では移植片へのリンパ球の浸潤が抑制され、その結果として免疫抑制作用を示すと考えられている。

【0006】

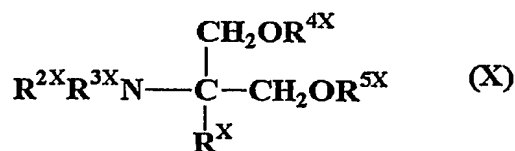
FTY720は、動物を用いた臓器移植モデルや自己免疫疾患モデルにおいて、有効性を示しながらも、その作用機序は不明であった。しかし最近になって、FTY720は生体内でスフィンゴシンキナーゼによるリン酸化を受け、FTY720-P（リン酸化体）となってからスフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体に結合することで、その機能を発現することが明らかになった。詳細な検討の結果、FTY720-Pは後述するS1P受容体のうち、EDG-1、EDG-3、EDG-6およびEDG-8に結合し、EDG-5には結合しないことも明らかになった。以上よりFTY720は生体内でリン酸化を受けてからS1P受容体に作用する新規な作用機序を有する免疫抑制剤として有望視されている（非特許文献1および2参照）。

【0007】

このFTY720は、一般式 (X)

【0008】

【化2】



【0009】

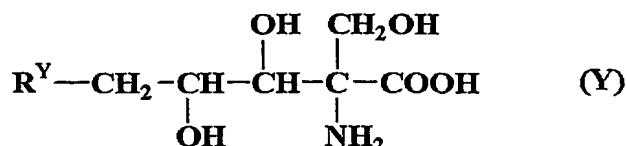
(式中、 $R^X$  は、置換基を有していてもよい直鎖あるいは分枝鎖状の炭素鎖、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいシクロアルキル基等を、 $R^{2X}$ 、 $R^{3X}$ 、 $R^{4X}$ 、 $R^{5X}$  は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル基、アラルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を表わす(必要な部分のみ抜粋)。)で示される2-アミノ-1,3-プロパンジオール化合物またはその製薬上許容される塩に含まれ、それらが免疫抑制剤として有用であることが開示されている(特許文献1参照)。

【0010】

また、FTY720に類似した化合物として、一般式(Y)

【0011】

【化3】

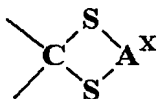


【0012】

(式中、 $R^Y$  は、C1~30のアルキル基、C1~6のヒドロキシアルキル基、 $-CH=CH(CH_2)_n^YCH=CH-CH(OH)-(CH_2)_m^YCH_3$  (ここで、 $n^Y$ 、 $m^Y$  はそれぞれ1~10の整数を表わす。)、 $-CH=CH(CH_2)_p^Y-C(=X^Y)-CH_2)_q^YCH_3$  (ここで、 $>C=X^Y$  基は

【0013】

【化4】



【0014】

(式中、 $A^Y$  はC1~4のアルキレン基を表わす。)、 $>C=N-OB^Y$  ( $B^Y$  は水素またはC1~4のアルキル基を表わす。)もしくは $>CHNH_2$ を示す。( $p^Y$ 、 $q^Y$  はそれぞれ1~10の整数を表わす。)) または $-CH=CH-Y^Y$  ( $Y^Y$  はC1~30のアルキル基を表わす。)により表わされる基を表わす。)

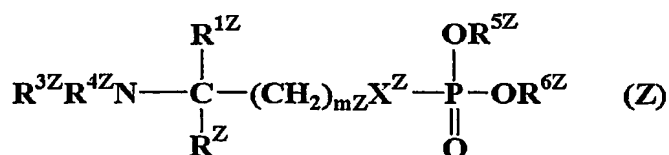
で示される2-アミノペンタン酸化合物、その塩、その $\gamma$ -ラクトン化合物またはその保護基により保護された化合物が免疫抑制剤として有用であることが開示されている(特許文献2参照)。

【0015】

さらに、一般式(Z)

【0016】

【化5】

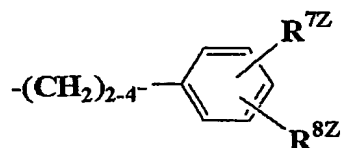


【0017】

(式中、 $R^Z$  は、C13~20アルキル基(鎖内に1個の酸素原子を有してもよく、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基で置換されていてもよい)または

【0018】

## 【化6】



## 【0019】

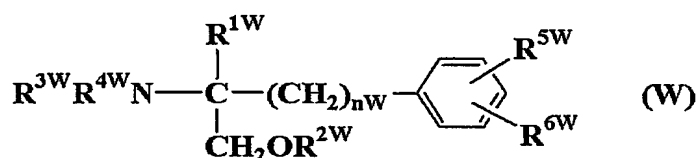
(式中、 $R^{7Z}$  は、水素原子、C1～4アルキル基またはC1～4アルコキシ基を表わし、 $R^{8Z}$  は、置換されていてもよいC1～20アルカノイル基等を表わす。)

で示される部分構造を表わし、 $R^{1Z}$  は、水素原子、C1～6アルキル基(OH基、アシル基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、フェニル基および/またはヒドロキシフェニレン基で置換されていてもよい)、C2～6アルケニル基、C2～6アルキニル基またはフェニル基(OH基で置換されていてもよい)を、 $R^{3Z}$ 、 $R^{4Z}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基(ハロゲン原子またはアシル基で置換されていてもよい)を、 $R^{5Z}$  は、水素原子またはC1～4アルキル基(1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)を、 $R^{6Z}$  は、水素原子またはC1～4アルキル基(ハロゲン原子で置換されていてもよい)を、 $X^Z$  は、酸素原子または結合手を、 $m^Z$  は、1～3の整数を表わす(必要な部分のみ抜粋)。

で示される化合物またはその塩、および一般式(W)

## 【0020】

## 【化7】



## 【0021】

(式中、 $R^{1W}$  は、水素原子、C1～6アルキル基(OH基、アシル基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、フェニル基および/またはヒドロキシフェニレン基で置換されていてもよい)、C2～6アルケニル基、C2～6アルキニル基またはフェニル基(OH基で置換されていてもよい)を、 $R^{2W}$  は、水素原子、C1～4アルキル基またはアシル基を、 $R^{3W}$ 、 $R^{4W}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基(ハロゲン原子またはアシル基で置換されていてもよい)を、 $R^{5W}$  は、水素原子、C1～4アルキル基またはC1～4アルコキシ基を、 $R^{6W}$  は、置換されていてもよいC1～20アルカノイル基等を、 $n^W$  は、2～4の整数を表わす(必要な部分のみ抜粋)。

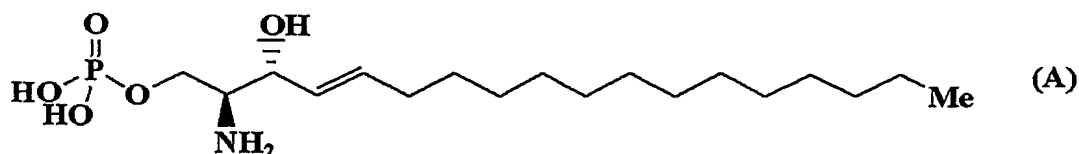
で示される化合物またはその塩が免疫抑制作用を有することが開示されている。(特許文献3参照)。

## 【0022】

一方、S1P(構造を下図(A)に示す。)は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている(バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochem. Pharm.)、58、201(1999))。

## 【0023】

## 【化8】



## 【0024】

S1Pの受容体としては、Gタンパク共役型受容体のEDG-1とその類縁分子であるEDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8（別にそれぞれS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>4</sub>、およびS1P<sub>5</sub>とも命名されている。）が知られており、これらは、リゾホスファチジン酸（LPA）受容体であるEDG-2、EDG-4およびEDG-7とあわせてEDG受容体ファミリーと呼ばれている。S1P受容体はS1Pと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパクを介して細胞内にシグナルを伝える。S1P受容体に結合しうるGタンパクとしてはG<sub>s</sub>、G<sub>i</sub>、G<sub>q</sub>、G<sub>12/13</sub>等が知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞増殖抑制作用、細胞遊走作用、細胞遊走抑制作用等の応答に関与するとされる。

#### 【0025】

S1Pの生物学的作用として、インビトロ（*in vitro*）実験では平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制作用、血小板凝集作用、細胞遊走促進作用、細胞遊走抑制作用等が、またインビボ（*in vivo*）実験では血圧調節作用、血管新生促進作用、腎血流減少作用、肺線維化抑制作用、リンパ球のリンパ器官へのホーミング促進作用等が知られている。このような様々な生理作用は、細胞膜に存在するS1P受容体を介して起こると考えられているが、実際にS1P受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは、一部を除いてほとんど明らかにされていなかった。

#### 【0026】

最近になって、S1Pサブタイプの一つであるEDG-6が、インビトロで分化させたヒトおよびマウスの樹状細胞からクローニングされ、EDG-1、EDG-3およびEDG-5との相同性がアミノ酸レベルで約45%であることがわかった。EDG-6は、他のEDG受容体とは異なり、脾臓、白血球、リンパ腺、胸腺、骨髄、肺等のリンパ系および造血系の細胞および組織に局在して強く発現している。このことから、EDG-6は炎症過程あるいは免疫系におけるS1Pの作用に深く関わっていると考えられている（バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Bio-chemical and Biophysical Research Communications）、268、583（2000））。

#### 【0027】

また、EDG-6ポリペプチドあるいはそのホモログが血管新生作用、免疫調節作用、抗炎症作用等に関与し、それらが、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、統合失調症、肥満、拒食症、遺伝病等の治療に利用できる可能性が知られている。

#### 【0028】

したがって、EDG-6に作用する薬剤は、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および／または治療薬として有用であると考えられる。

#### 【0029】

これまでのところ、EDG-6結合能を有する低分子化合物として、前述したように、生体内での変換によって生じるFTY720-Pおよびそのアナログなどが知られているが、それらのほとんどはリン酸誘導体であり、それ以外の低分子化合物はほとんど知られていない。

#### 【0030】

FTY720の免疫抑制作用とEDG-6との関連性を示唆するデータとしては、例えば、EDG-6過剰発現細胞のS1P惹起による遊走促進作用に対して、FTY720が抑制的に働くという報告がある一方で、ケモカイン受容体であるCCR5とEDG-6（S1P<sub>4</sub>）との共発現細胞においては、遊走に対してFTY720がむしろ促進的に作用するとの報告もあり、FTY720の免疫抑制作用の真のメカニズムについては不明であ

る。

### 【0031】

このような状況の中、ヒトでの腎移植を対象として、FTY720を用いた臨床試験が行われ、FTY720は急性拒絶反応発現率を有意に低下させる作用を持つことが発表された。FTY720は主作用として末梢血中のリンパ球数を減少させるが、リンパ球の増殖、活性化、記憶機能、およびウイルス感染時における異物認識機能に対しては抑制作用を示さないことが分かり、臓器移植に対する拒絶反応という重篤な疾患の治療に限れば、リスクベネフィットの観点からFTY720は有用であることも示唆された。

### 【0032】

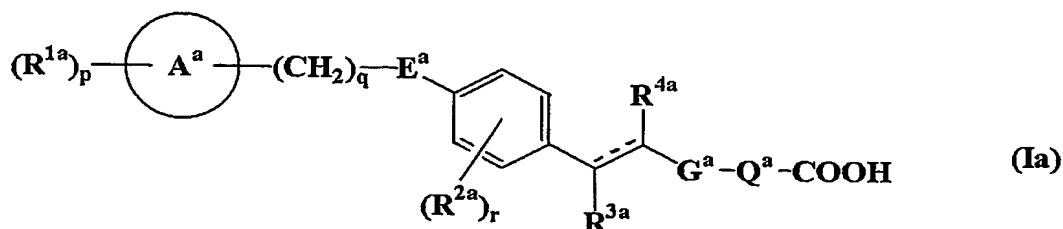
しかしながら、FTY720は、投与後に徐脈が認められるとの副作用も報告されており（ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・ネフロロジー（J. Am. Soc. Nephrol.）、13、1073、（2002））、使用にあたっては十分な注意が必要である。しかも、FTY720の副作用の原因が何に由来するのかは明確にされていないため臓器移植に対する拒絶反応以外の疾患においては、リスクベネフィットの観点から使用できない可能性もある。また、前述したように、FTY720は、化合物が投与されたそのままの状態ではなく、生体内で代謝（リン酸化）を受けることで、免疫抑制作用を発揮するとされている。このような特徴を有する薬剤、つまり副作用があり、代謝によって活性本体となる薬剤は、その代謝酵素の発現量あるいは触媒能に個人差が存在したり、あるいは生体内における分布・局在によっては、臨床に用いる際、対象となる患者の選定、投与量の設定あるいは投与方法等の限定が必要になる等の問題点が懸念される。そこで、このような副作用がなく、代謝を受けずともその効果が認められる安全性の高い薬剤が求められている。

### 【0033】

なお、一般式（Ia）

### 【0034】

#### 【化9】

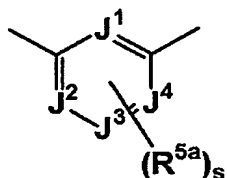


### 【0035】

（式中、 $R^{1a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $A^a$  環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わし、 $E^a$  は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ を表わし（基中、 $R^{6a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）、 $R^{2a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $R^{3a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 $R^{4a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 $R^{2a}$  と  $R^{4a}$  は、一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表わし、 $G^a$  は、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ を表わし（基中、 $R^{7a}$  は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）、 $Q^a$  は、C1～4アルキレン基または

### 【0036】

【化10】

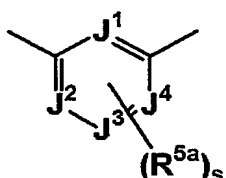


【0037】

基を表わし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 $R^{5a}$  は、(1) C1~8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9)  $-OR^{9a}$  基、(10)  $-SR^{10a}$  基、(11)  $-COOR^{11a}$  基、(12)  $-NR^{12a}$  基、(13)  $-CONR^{13a}$  基、(14)  $-SO_2NR^{14a}$  基、(15)  $-NR^{15a}COR^{16a}$  基、(16)  $-NR^{16a}SO_2R^{17a}$  基、(17)  $-SO_2R^{17a}$  基、または(18)  $-OP(O)(OR^{18a})_2$  基を表わし（基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 $R^{20a}$  および  $R^{23a}$  は、それぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、 $R^{12a}$  と  $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$  と  $R^{15a}$ 、 $R^{16a}$  と  $R^{17a}$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環ヘテロ環（このヘテロ環は、C1~8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、 $R^{19a}$  および  $R^{21a}$  は、それぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、 $R^{22a}$  は、水酸基、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5~7の単環炭素環、または1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環ヘテロ環を表わす。）、ただし、 $Q^a$  が

【0038】

【化11】



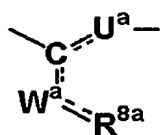
【0039】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

基を表わし、かつ  $J^2$  が  $R^{5a}$  基によって置換された炭素原子を表わすとき、 $G^a$  は、

【0040】

【化12】



【0041】

(式中、 $U^a$  は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、 $W^a$  は、炭素原子または窒素原子を表わし、 $R^{8a}$  と  $J^2$  に結合した  $R^{5a}$  が一緒になって、単結合、炭素原子、または窒素原子を表わす。)、 $p$  は、0または1~5の整数を表わし、 $q$  は、4~6の整数を表わし、 $r$  は、0または1~4の整数を表わし、 $s$  は、0または1~4の整数を表わし、

【0042】

## 【化13】

## 【0043】

は、一重結合または二重結合を表わす。）

で示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩が、EDG-1アゴニストとして有用であることが開示されているが、EDG-6および免疫抑制剤に関する記載はない（特許文献4参照）。

## 【0044】

【特許文献1】国際公開WO94/008943号パンフレット

## 【0045】

【特許文献2】特開平3-128347号公報

【特許文献3】国際公開WO02/076995号パンフレット

【特許文献4】国際公開WO02/092068号パンフレット

【特許文献5】国際公開WO02/085290号パンフレット

【非特許文献1】サイエンス (Science)、296、346 (2002)

【非特許文献2】ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、277、21453 (2002)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0046】

移植に対する拒絶反応の予防および／または治療には、免疫抑制剤が一般に用いられている。しかしながら、現在多く用いられている免疫抑制剤は、かなりの頻度で重篤な副作用が発現することが知られている。またFTY720は臨床で用いる際にその代謝酵素の影響が懸念され、副作用も報告されている。そこで、安全で、かつ代謝酵素に影響されないで高い効果を示す薬剤が非常に切望されている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0047】

FTY720が有する免疫抑制作用が、FTY720に特異的な作用なのか、あるいは他の化合物にもその作用が見出され得るものなのか、詳細は不明であったが、本発明者らは、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体について鋭意研究を行っていたところ、意外にも本発明化合物が、代謝 (リン酸化) を受けることなしに、EDG-6に対して強い結合能を示すことを見出した。さらにこれら本発明化合物が、インビボ実験においてリンパ球の二次リンパ組織へのホーミングを促進し、FTY720様の免疫抑制作用を有することもあわせて確認し、S1P結合能を有する化合物が免疫抑制剤となり得る可能性を検証し、本発明を完成した。

## 【0048】

本発明は、

- [1] S1P受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬；
- [2] 免疫抑制剤である上記[1]記載の医薬；
- [3] S1P受容体がEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6および／またはEDG-8である上記[2]記載の剤；
- [4] S1P受容体がEDG-6である上記[3]記載の剤；
- [5] EDG-6結合能を有する化合物がEDG-6アゴニストである上記[4]記載の剤；
- [6] 拒絶反応の予防および／または抑制剤である上記[2]記載の剤；
- [7] 拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である上記[6]記載の剤；
- [8] 移植が臓器、組織および／または細胞の移植である上記[7]記載の剤；
- [9] 臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髄細胞および／または脾島細胞である上記[8]記載の剤；



[10] 自己免疫疾患の予防および／または治療剤である上記[2]記載の剤；

[11] 自己免疫疾患が膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および／または橋本病である上記[10]記載の剤；

[12] アレルギー性疾患の予防および／または治療剤である上記[2]記載の剤；

[13] アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である上記[12]記載の剤；

[14] リンパ球減少作用剤である上記[1]記載の医薬；

[15] リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤である上記[14]記載の剤；

[16] リンパ球減少作用剤がガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である上記[14]記載の剤；

[17] S1P受容体がEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6および／またはEDG-8である上記[14]記載の剤；

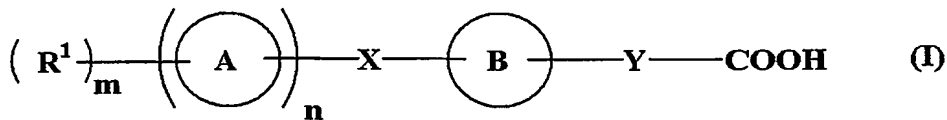
[18] S1P受容体がEDG-6である上記[17]記載の剤；

[19] EDG-6結合能を有する化合物がEDG-6アゴニストである請求項[18]記載の剤；

[20] S1P受容体結合能を有する化合物が、一般式(I)

【0049】

【化14】



【0050】

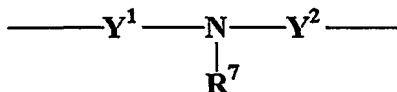
(式中、環Aは環状基を表わし、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、Xは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Yは結合手または主鎖の原子数1～10のスペーサーを表わし、nは0または1を表わし、nが1の場合、mは0または1～7の整数を表わし、かつR<sup>1</sup>は置換基を表わし、かつmが2以上のとき複数のR<sup>1</sup>は同じでも異なってもよく、nが0の場合、mは1を表わし、かつR<sup>1</sup>は水素原子または置換基を表わすものとする。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記[1]記載の剤；

[21] Yが

【0051】

【化15】



【0052】

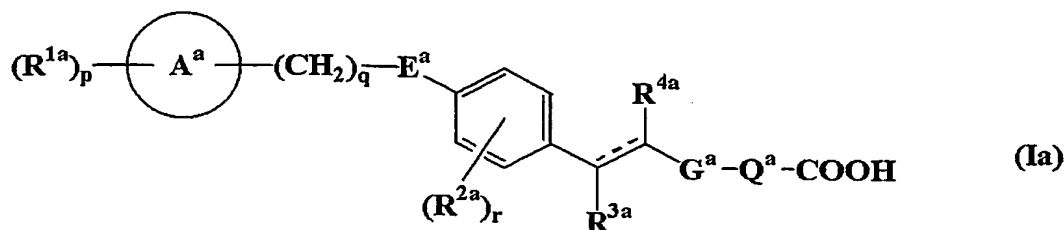
(式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～9のスペーサーを表わし(ただし、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>の主鎖の原子数の総数は9を超えないものとする。)、R<sup>7</sup>は水素原子または置換基を表わす。)

である上記[20]記載の剤；

[22] 化合物が、一般式(Ia)

【0053】

## 【化16】

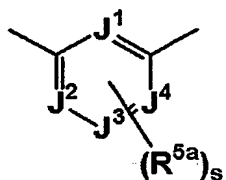


## 【0054】

(式中、 $R^{1a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $A^a$  環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 $E^a$  は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし(基中、 $R^{6a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。)、 $R^{2a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $R^{3a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 $R^{4a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 $R^{2a}$  と $R^{4a}$  は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 $G^a$  は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし(基中、 $R^{7a}$  は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、 $Q^a$  は、C1～4アルキレン基または

## 【0055】

## 【化17】



## 【0056】

基を表わし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、 $R^{5a}$  は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9)  $-\text{OR}^{9a}$  基、(10)  $-\text{SR}^{10a}$  基、(11)  $-\text{COOR}^{11a}$  基、(12)  $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$  基、(13)  $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$  基、(14)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$  基、(15)  $-\text{NR}^{18a}\text{COR}^{19a}$  基、(16)  $-\text{NR}^{20a}\text{SO}_2\text{R}^{21a}$  基、(17)  $-\text{SO}_2\text{R}^{22a}$  基、または(18)  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{23a})_2$  基を表わし(基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 $R^{20a}$  および  $R^{23a}$  は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、 $R^{12a}$  と $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$  と $R^{15a}$ 、 $R^{16a}$  と $R^{17a}$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。))を表わし、 $R^{19a}$  および  $R^{21a}$  は、それぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 $R^{22a}$  は、水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、 $p$  は、0または1～5の整数を表わし

、q は、4～6 の整数を表わし、r は、0 または 1～4 の整数を表わし、s は、0 または 1～4 の整数を表わし、

【0057】

【化18】

【0058】

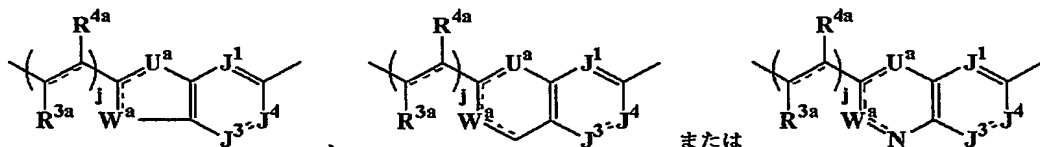
は、一重結合または二重結合を表わす。）

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である上記 [21] 記載の剤；

[23] Y が

【0059】

【化19】



【0060】

(式中、U<sup>a</sup> は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、W<sup>a</sup> は、炭素原子または窒素原子を表わし、j は 0 または 1 を表わし、J<sup>1</sup>、J<sup>3</sup> および J<sup>4</sup> は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は 2 個以下である。）、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> は、それぞれ独立して水素原子または C1～8 アルキル基を表わし、

【0061】

【化20】

【0062】

は、一重結合または二重結合を表わし、その他の記号は上記 [20] 記載の記号と同じ意味を表わす。）

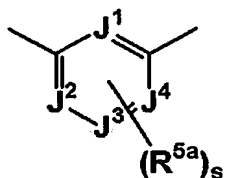
である上記 [20] 記載の剤；

[24] Q<sup>a</sup> が C1～4 アルキル基を表わす上記 [22] 記載の剤；

[25] Q<sup>a</sup> が

【0063】

【化21】



【0064】

(式中、全ての記号は上記 [22] 記載の記号と同じ意味を表わす。)

を表わす上記 [22] 記載の剤；

[26] (1) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、(2) 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、(3) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、(4) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸または (5) 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸である上記 [24] 記載の剤；

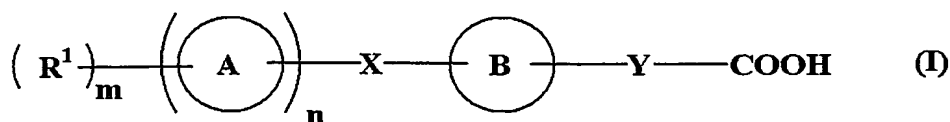
[27] (1) 3-カルボキシー-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸または (2) 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

である上記 [25] 記載の剤;

[28] 一般式 (I)

【0065】

【化22】

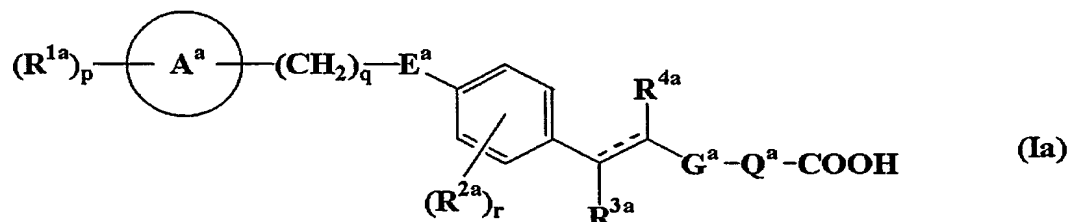


【0066】

(式中、全ての記号は上記 [20] 記載の記号と同じ意味を表わす。ただし一般式 (Ia)

【0067】

【化23】

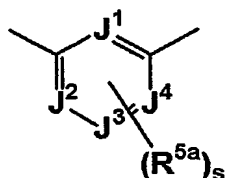


【0068】

(式中、 $R^{1a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $A^a$  環は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わし、 $E^a$  は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6a}-$ を表わし(基中、 $R^{6a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。)、 $R^{2a}$  は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わし、 $R^{3a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、 $R^{4a}$  は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、 $R^{2a}$  と  $R^{4a}$  は、一緒になって、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、 $G^a$  は、 $-\text{CONR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{NR}^{7a}\text{CH}_2-$ を表わし(基中、 $R^{7a}$  は、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を表わす。)、 $Q^a$  は、C1～4アルキレン基または

【0069】

【化24】



【0070】

基を表わし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、 $R^{5a}$  は、(1) C1～8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) トリフルオロメチル基、(6) トリフルオロメトキシ基、(7) フェニル基、(8) テトラゾリル基、(9)  $-\text{OR}^{9a}$  基、(10)  $-\text{SR}^{10a}$  基、(11)  $-\text{COOR}^{11a}$  基、(12)  $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{13a}$  基、(13)  $-\text{CONR}^{14a}\text{R}^{15a}$  基、(14)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$  基、(15)  $-\text{NR}^{18a}\text{COR}^{19a}$  基、(16)  $-\text{NR}^{20a}\text{SO}_2\text{R}^{21a}$

<sup>a</sup>基、(17)-SO<sub>2</sub>R<sup>2 2 a</sup>基、または(18)-OP(O)(OR<sup>2 3 a</sup>)<sub>2</sub>基を表わし(基中、R<sup>9 a</sup>~R<sup>1 8 a</sup>、R<sup>2 0 a</sup>およびR<sup>2 3 a</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、R<sup>1 2 a</sup>とR<sup>1 3 a</sup>、R<sup>1 4 a</sup>とR<sup>1 5 a</sup>、R<sup>1 6 a</sup>とR<sup>1 7 a</sup>は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環複素環(この複素環は、C1~8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。)を表わし、R<sup>1 9 a</sup>およびR<sup>2 1 a</sup>は、それぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、R<sup>2 2 a</sup>は、水酸基、C1~8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc2は、C5~7の単環炭素環、または1~2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環複素環を表わす。)、pは、0または1~5の整数を表わし、qは、4~6の整数を表わし、rは、0または1~4の整数を表わし、sは、0または1~4の整数を表わし、

【0071】

【化25】

----

【0072】

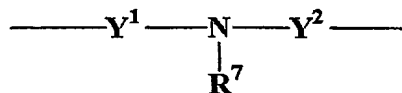
は、一重結合または二重結合を表わす。)で示される化合物を除く。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩;

[29] Yが<sup>s</sup>

【0073】

【化26】



【0074】

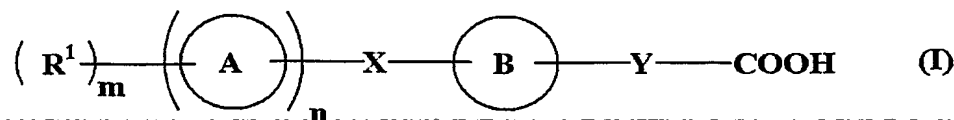
(式中、全ての記号は上記[21]記載の記号と同じ意味を表わす。)

である上記[28]記載の化合物;

[30] 一般式(I)

【0075】

【化27】



【0076】

(式中、全ての記号は上記[20]記載の記号と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分とするEDG-6活性化剤;

[31] 上記[28]記載の化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなる医薬組成物;

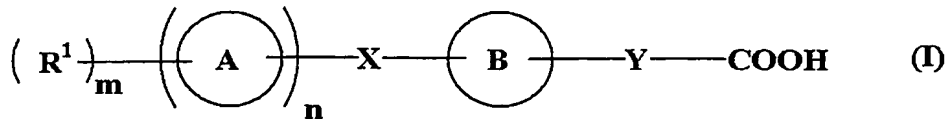
[32] 代謝拮抗剤、アルキル化剤、T細胞活性阻害剤、カルシニューリン阻害剤、増殖シグナル阻害剤、ステロイド剤、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療剤、抗生物質、抗ウイルス剤および抗真菌剤から選ばれる1種または2種以上の剤と組み合わせる上記[1]記載の剤;

[33] SIP受容体結合能を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫抑制方法;

[34] 一般式(I)

【0077】

【化28】



【0078】

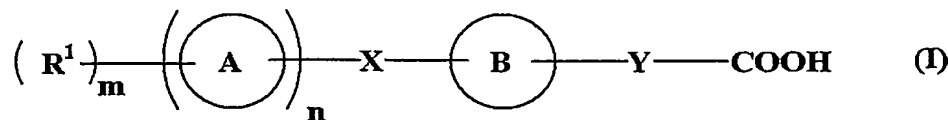
(式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫抑制方法；

【35】 一般式 (I)

【0079】

【化29】



【0080】

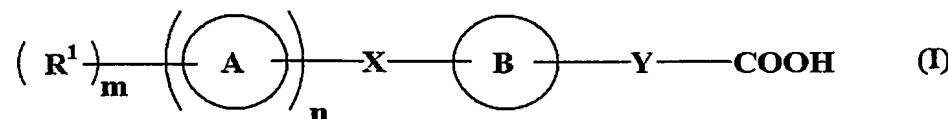
(式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるリンパ球減少方法；

【36】 一般式 (I)

【0081】

【化30】



【0082】

(式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。)

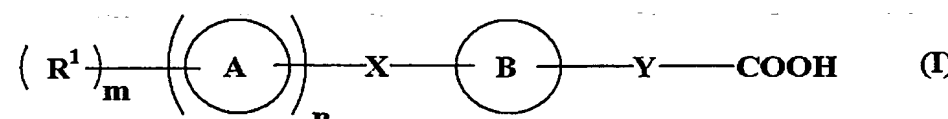
で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるEDG-6活性化方法；

【37】 免疫抑制剤を製造するための、S1P受容体結合能を有する化合物の使用；

【38】 免疫抑制剤を製造するための、一般式 (I)

【0083】

【化31】



【0084】

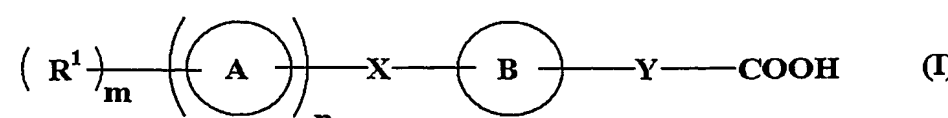
(式中、全ての記号は上記【20】記載の記号と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用；

【39】 リンパ球減少作用剤を製造するための、一般式 (I)

【0085】

【化32】

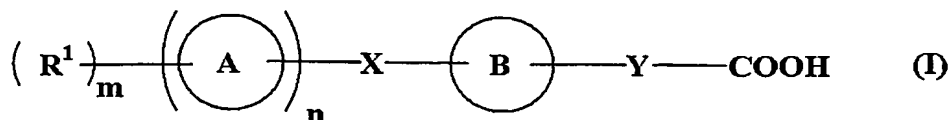


【0086】

(式中、全ての記号は上記[20]記載の記号と同じ意味を表わす。)  
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用; および  
 [40] EDG-6 活性化剤を製造するための、一般式(I)

【0087】

【化33】



【0088】

(式中、全ての記号は上記[20]記載の記号と同じ意味を表わす。)  
 で示される化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用等に関する。

【0089】

本明細書中、S1Pとは、スフィンゴシン-1-リン酸((2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸)を表わす。また、EDGとは、Endothelial Differentiation Geneを表わし、EDG-1からEDG-8までを総称している。そのうちEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8(別にそれぞれS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>4</sub>、およびS1P<sub>5</sub>と命名されている)をS1P受容体という。

【0090】

本明細書中でいうアゴニストには、フルアゴニスト、パーシャルアゴニストおよびインバースアゴニストを含む。

【0091】

本明細書中でいう拒絶反応には、移植後数日以内に起こる超急性拒絶反応、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を含む。

【0092】

本明細書中、移植片とは、移植臓器(例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等)、移植組織(例えば、皮膚移植片(例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等)、角膜、骨、胎児組織等)または、移植細胞(例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、脾臓細胞、その一部であるランゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等)をいう。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚移植片、角膜が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、脾臓細胞が挙げられる。

【0093】

本明細書中、T細胞介在性とは、疾患の形成、増悪、または継続の何れかの過程にT細胞が関与していることをいう。

【0094】

本明細書中、自己免疫疾患とは、例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および橋本病等をいう。

【0095】

本明細書中、アレルギー性疾患とは、例えばアトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症等をいう。アレルギー性疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0096】

本明細書中、免疫抑制剤とは、おもに移植に対する拒絶反応の予防および/または治療の目的に用いられる薬剤をいう。例えば、代謝拮抗剤、アルキル化剤、T細胞活性阻害剤

(T細胞機能抑制剤)、カルシニューリン阻害剤、増殖シグナル阻害剤、ステロイド剤、免疫抑制に用いる抗体、その他の拒絶反応治療剤等が用いられる。これらは自己免疫疾患に対しても臨床使用される。

【0097】

本明細書中、リンパ球減少作用剤とは、末梢血中のリンパ球の減少、循環リンパ球の減少、リンパ球の浸潤量の減少、リンパ球の二次リンパ系組織へのホーミング促進、リンパ球の核酸合成経路（ピリミジン代謝系およびプリン代謝系）の酵素阻害等の作用を有する薬剤をいう。

【0098】

本明細書中、二次リンパ系組織とは、リンパ節、パイエル板（腸管リンパ組織）、脾臓等をいう。

【0099】

本明細書中、二次リンパ系組織へのホーミング促進作用とは、リンパ球が二次リンパ系組織へ移行するのを促進すること、リンパ球の二次リンパ系組織への隔離を増強すること、リンパ球が二次リンパ系組織中に保持されるのを延長すること等をいい、これらにより炎症部位や拒絶反応が起きている部位等からリンパ球を減少させることができる。

【0100】

本明細書中、ガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用とは、ガンの治療（特に化学療法、放射線療法等）時に末梢血中のリンパ球をあらかじめ二次リンパ系組織へホーミングさせておくこと等によって、リンパ球を保護する作用をいう。本作用には移植前の抗ガン剤の大量投与時におけるリンパ球保護作用も含む。抗ガン剤を用いた化学療法等によるガンの治療時には、造血細胞の機能低下等の強い副作用がおこり易感染性になること等が知られているが、本作用によりこれらの副作用を軽減することができる。

【0101】

本明細書中、「環状基」とは、例えば「炭素環」または「複素環」をいう。

【0102】

本明細書中、「炭素環」とは、例えば「C3～15の炭素環」をいう。「C3～15の炭素環」には、C3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

【0103】

本明細書中、「C5～7の単環炭素環」とは、C5～7の単環炭素環アリールまたはそれらが一部飽和したものを表わす。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0104】

本明細書中、「複素環」とは、例えば「酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択さ



れる1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」をいう。「酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」には、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントゲン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノ

ノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

#### 【0105】

本明細書中、「1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環」とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環アリールまたはそれらが一部飽和したものを表わす。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

#### 【0106】

本明細書中、「それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環」とは、1～2個の窒素原子と、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒド

ロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

**【0107】**

本明細書中、「さらに置換基を有していてもよい環状基」、「置換されていてもよい環状基」および「環状基で置換された」における「環状基」とは、前記した「環状基」と同じ意味を表わす。

**【0108】**

本明細書中、「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」とは、置換基であれば特に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、置換されていてもよい環状基、オキシ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルチオ基、置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルフィニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルホニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、置換されていてもよいスルフィノ基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいC1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいイミノ基、置換されていてもよいアミノ基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ハロゲン原子等が挙げられる。

**【0109】**

本明細書中、R<sup>1</sup> および R<sup>7</sup> で示される「置換基」とは、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

**【0110】**

本明細書中、「置換されていてもよい」における「置換」基としては、例えば、C1～

20アルキル基、C2～20アルケニル基、C2～20アルキニル基、C1～20アルキリデン基、環状基、環状基で置換されたC1～20アルキル基、オキシ基、水酸基、C1～20アルキルオキシ基、C2～20アルケニルオキシ基、C2～20アルキニルオキシ基、環状基で保護されていてもよい水酸基、C1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、C1～20アルキルチオ基、C2～20アルケニルチオ基、C2～20アルキニルチオ基、環状基で置換されたメルカプト基、C1～20アルキルスルフィニル基、C2～20アルケニルスルフィニル基、C2～20アルキニルスルフィニル基、環状基で置換されたスルフィニル基、C1～20アルキルスルホニル基、C2～20アルケニルスルホニル基、C2～20アルキニルスルホニル基、環状基で置換されたスルホニル基、環状基で置換されたC1～20アルキルスルホニル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、カルボキシ基、C1～20アシル基、環状基で置換されたC1～20アシル基、環状基で置換されたカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、イミノ基、アミノ基、ハロゲン原子等をいい、これらは置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。

**【0111】**

本明細書中、C1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

**【0112】**

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

**【0113】**

本明細書中、C2～20アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体である。

**【0114】**

本明細書中、C2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体である。

**【0115】**

本明細書中、C1～20アルキリデン基とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体である。

**【0116】**

本明細書中、C1～20アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体である。

**【0117】**

本明細書中、C1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

**【0118】**

本明細書中、C2～20アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ

、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体である。

**【0119】**

本明細書中、C2～20アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体である。

**【0120】**

本明細書中、C1～20アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体である。

**【0121】**

本明細書中、C2～20アルケニルチオ基とは、エテニルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体である。

**【0122】**

本明細書中、C2～20アルキニルチオ基とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体である。

**【0123】**

本明細書中、C1～20アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

**【0124】**

本明細書中、C2～20アルケニルスルフィニル基とは、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

**【0125】**

本明細書中、C2～20アルキニルスルフィニル基とは、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、

デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

【0126】

本明細書中、C1～20アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0127】

本明細書中、C2～20アルケニルスルホニル基とは、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0128】

本明細書中、C2～20アルキニルスルホニル基とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0129】

本明細書中、C1～20アシル基とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体である。

【0130】

本明細書中、C1～20アシルオキシ基とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0131】

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」における「保護」基としては、前記した「置換されていてもよい」における「置換」基と同じ意味を表わす。

【0132】

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

【0133】

本明細書中、結合手とは、間に他の原子を介さずに直接結合することをいう。

【0134】

本明細書中、「主鎖の原子数1～10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～10のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～10アルキレン基、C2～10アルケニレン基、C2～10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基等が挙げられる。

【0135】

本明細書中、C1～10アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体である。

【0136】

本明細書中、C2～10アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン基およびそれらの異性体である。

【0137】

本明細書中、C2～10アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン基およびそれらの異性体である。

【0138】

本明細書中、「主鎖の原子数1～9のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～9個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～9のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～9アルキレン基、C2～9アルケニレン基、C2～9アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～9の二価基等が挙げられる。

【0139】

本明細書中、C1～9アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン基およびそれらの異性体である。

【0140】

本明細書中、C2～9アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン基およびそれらの異性体である。

【0141】

本明細書中、C2～9アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン基およびそれらの異性体である。

【0142】

本明細書中、「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、C2～8アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基等が挙げられる。

【0143】

本明細書中、C1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基および

それらの異性体である。

【0144】

本明細書中、C2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

【0145】

本明細書中、C2～8アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体である。

【0146】

一般式(I)中、環Aとしては、「C3～15の炭素環」が好ましく、「C5～7の単環炭素環」がより好ましく、ベンゼン環が最も好ましい。

【0147】

一般式(I)中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、「C3～15の炭素環」が好ましく、「C5～7の単環炭素環」がより好ましく、ベンゼン環が最も好ましい。

【0148】

一般式(I)中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、カルボキシ基、フッ素原子、トリフルオロメチル基がより好ましい。

【0149】

一般式(I)中、Xとしては、置換されていてもよいC1～8アルキレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基が好ましく、—(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—O—がより好ましい。

【0150】

一般式(I)中、Yとしては、置換されていてもよいC1～10アルキレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基が好ましく、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NHCH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NCH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CONH—(CH<sub>2</sub>)—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CONH—(m-フェニレン)—がより好ましい。

【0151】

一般式(I)中、Y<sup>1</sup>としては、置換されていてもよいC1～3アルキレン基および—CO—から選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4の二価基が好ましく、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CO—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—がより好ましい。

【0152】

一般式(I)中、Y<sup>2</sup>としては、置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基が好ましく、—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(m-フェニレン)—がより好ましい。

【0153】

一般式(I)中、R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基が好ましく、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基がより好ましい。

【0154】

一般式(I)中、R<sup>7</sup>としては、水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。



【0155】

一般式 (I) 中、m は、0 または 1 が好ましく、0 がより好ましい。

【0156】

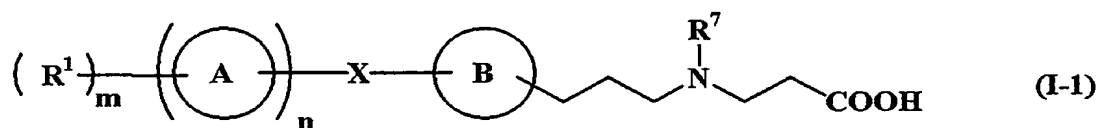
一般式 (I) 中、n は、0 または 1 が好ましい。

【0157】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-1)

【0158】

【化34】



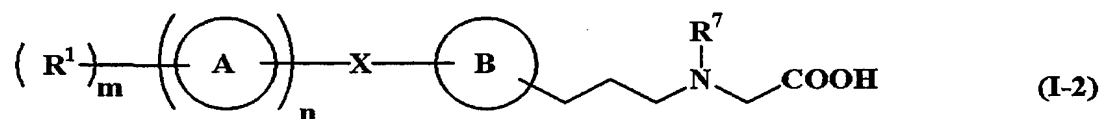
【0159】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-2)

【0160】

【化35】



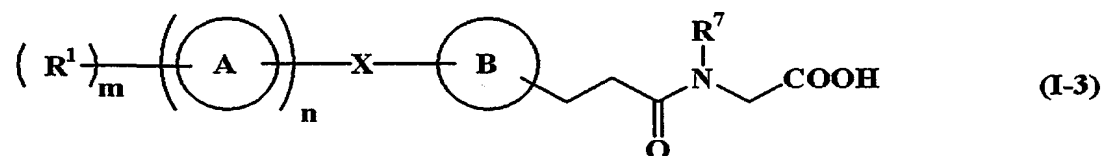
【0161】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-3)

【0162】

【化36】



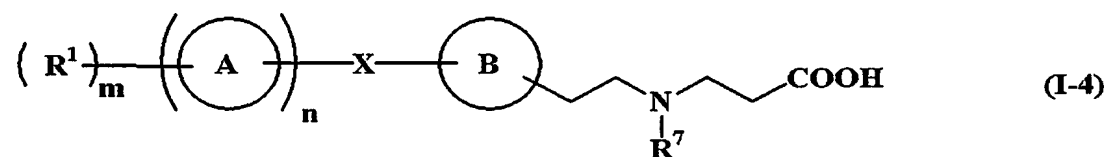
【0163】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-4)

【0164】

【化37】



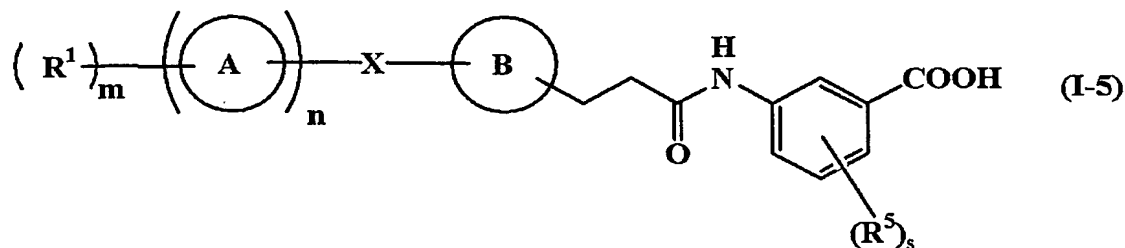
【0165】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-5)

【0166】

【化 38】



【0167】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

【0168】

一般式 (I a) 中、 $R^{1a}$  は、C1~8アルキル基またはC1~8アルコキシ基が好ましく、メチル基またはメトキシ基がより好ましい。

【0169】

一般式 (I a) 中、 $A^a$  環としては、C5~7の単環炭素環が好ましく、ベンゼン環がより好ましい。

【0170】

一般式 (I a) 中、 $E^a$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

【0171】

一般式 (I a) 中、 $R^{2a}$  は、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基またはフッ素原子がより好ましい。

【0172】

一般式 (I a) 中、 $R^{3a}$  は水素原子が好ましい。

【0173】

一般式 (I a) 中、 $R^{4a}$  は水素原子が好ましい。

【0174】

一般式 (I a) 中、 $G^a$  は、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ が好ましい。 $-CONR^{7a}-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ がより好ましい。

【0175】

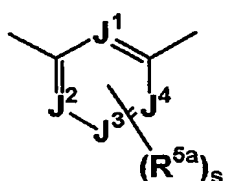
一般式 (I a) 中、 $R^{7a}$  は、水素原子またはC1~8アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。

【0176】

一般式 (I a) 中、 $Q^a$  は、C1~4アルキレン基または

【0177】

【化 39】



【0178】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

が好ましい。メチレン基、エチレン基またはフェニレン基がより好ましい。

【0179】

一般式 (I a) 中、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$  および  $J^4$  は、炭素原子または窒素原子が好ましく、すべて炭素原子を表わすものがより好ましい。

【0180】

一般式(I a)中、 $R^{5a}$ は、ハロゲン原子または $-COOR^{11a}$ が好ましく、塩素原子または $-COOH$ 基がより好ましい。

【0181】

一般式(I a)中、 $p$ は、0または1が好ましく、0がより好ましい。

【0182】

一般式(I a)中、 $q$ は、5または6が好ましく、5がより好ましい。

【0183】

一般式(I a)中、 $r$ は、0または1が好ましく、0がより好ましい。

【0184】

一般式(I a)中、 $s$ は、0または1が好ましく、1がより好ましい。

【0185】

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式(I)の化合物が全て好ましい。特に、本発明においては、2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸または2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、そのプロドラッグまたはそれらの塩がより好ましい。

〔異性体〕

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R体、S体、 $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D体、L体、d体、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0186】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0187】

【化40】

【0188】

は紙面の向こう側(すなわち $\alpha$ 配置)に結合していることを表し、

【0189】

【化41】

【0190】

は紙面の手前側(すなわち $\beta$ 配置)に結合していることを表し、

【0191】

## 【化 4 2】

## 【0192】

は  $\alpha$  配置、 $\beta$  配置またはそれらの混合物であることを表し、

## 【0193】

## 【化 4 3】

## 【0194】

は、 $\alpha$  配置と  $\beta$  配置の混合物であることを表す。

[塩および溶媒和物]

本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。

## 【0195】

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。

## 【0196】

本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

## 【0197】

本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

## 【0198】

溶媒和物は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。

## 【0199】

本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

[プロドラッグ]

本発明のプロドラッグとしては、生物学的利用率および生体膜透過性の改善されるものが好ましい。本発明の一般式 (I) で示される化合物は、カルボキシル基を有するため、プロドラッグとしては、生体内で切断され、カルボキシル基に変換されるものまたは生体内で酸化され、カルボキシル基に変換されるものが挙げられる。

## 【0200】

生体内で切断され、カルボキシル基に変換されるものとしては、カルボン酸エステル誘導体、カルボン酸アミド誘導体が挙げられる。

## 【0201】

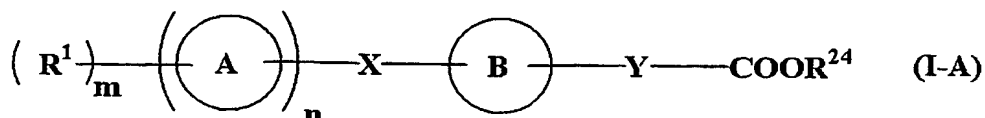
生体内で酸化され、カルボキシル基に変換されるものとしては、アルコール誘導体が挙げられる。

## 【0202】

一般式 (I) で示される本発明化合物のプロドラッグとしては、具体的には、一般式 (I-A)

## 【0203】

【化44】



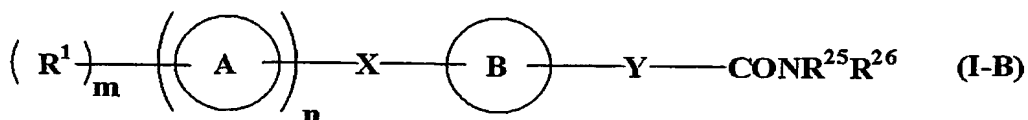
【0204】

(式中、 $R^{24}$  はC1～8アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-B)

【0205】

【化45】



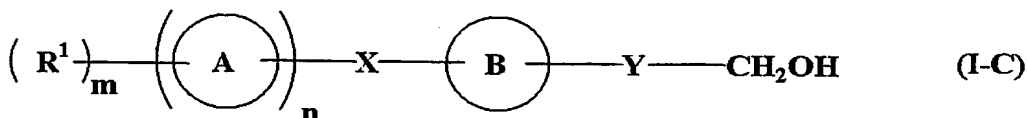
【0206】

(式中、 $R^{25}$  および  $R^{26}$  は、それぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または

一般式 (I-C)

【0207】

【化46】



【0208】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物等が挙げられる。

[本発明化合物の製造方法]

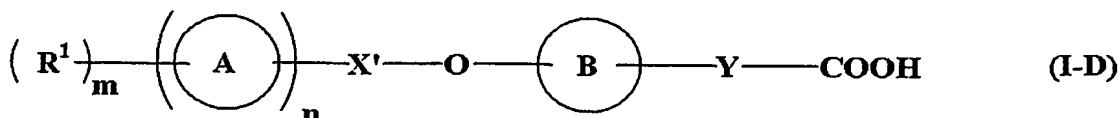
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば国際公開W002/092068号パンフレットに記載の方法、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版) (Richard C. Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法、あるいは以下に示す方法および/またはそれに準じた方法を組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

【0209】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Xが環Bと酸素を介して結合している化合物、すなわち一般式 (I-D)

【0210】

【化47】



【0211】

(式中、 $X'$  は結合手または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表わし、その他の記号は

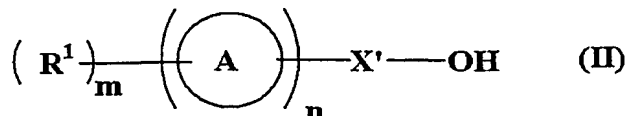
前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示す (1) あるいは (2) の方法によって製造することが出来る。

(1) 一般式 (I-D) で示される化合物は、一般式 (I I)

【0212】

【化48】



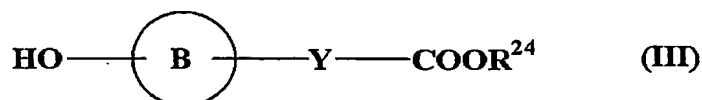
【0213】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (I I I)

【0214】

【化49】



【0215】

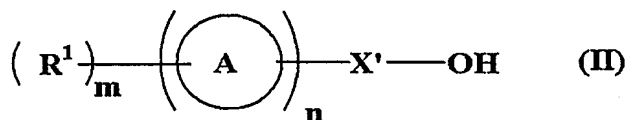
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を光延反応に付し、次いで保護基を脱保護することで製造できる。この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、0~60℃で反応させることにより行なわれる。また、カルボキシ基の脱保護反応は、公知の方法、例えば国際公開WO02/092068号パンフレットに記載の方法、それに準じた方法および／またはプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）（T.W.Greene著、John Wiley & Sons Inc、1999）に記載された方法を用いて行なうことができる。カルボキシ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

(2) 一般式 (I-D) で示される化合物は、一般式 (I I)

【0216】

【化50】



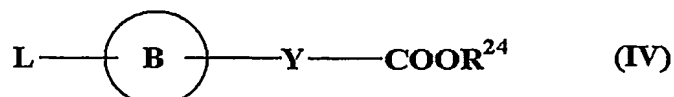
【0217】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (I V)

【0218】

【化51】



【0219】

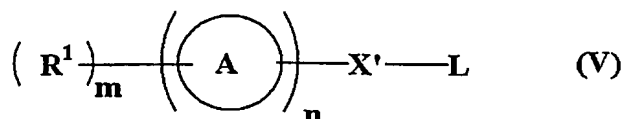
(式中、Lはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基（OMs基）、トルエンスルホニ

ルオキシ基 (O T s 基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (O T f 基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシルスルホニル基などの脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、あるいは、一般式 (V)

【0220】

【化52】



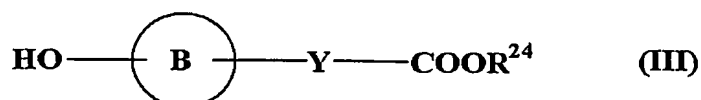
【0221】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (III)

【0222】

【化53】



【0223】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

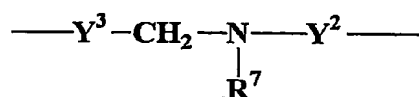
で示される化合物をそれぞれエーテル化反応に付し、次いで保護基を脱保護することで製造できる。このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0~100℃で反応させることにより行なわれる。カルボキシ基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0224】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Yが

【0225】

【化54】



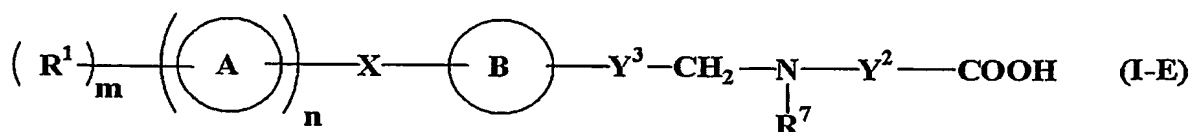
【0226】

(式中、Y<sup>2</sup> および Y<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1~8 のスペーサーを表わし (ただし、Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> の主鎖の原子数の総数は 8 を超えないものとする。)、R<sup>7</sup> は水素原子または置換基を表わす。)

である化合物、すなわち一般式 (I-E)

【0227】

【化55】



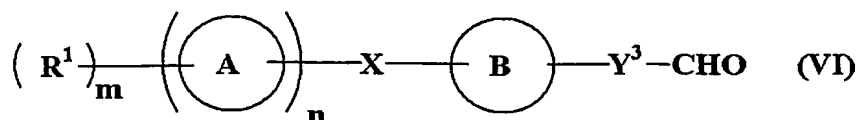
【0228】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (VI)

【0229】

【化56】



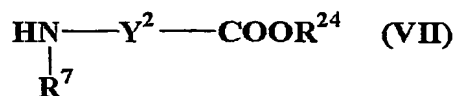
【0230】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式(VII)

【0231】

【化57】



【0232】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、次いで保護基を脱保護することで製造できる。この還元的アミノ化反応は、公知であり、例えば、有機溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、有機酸(酢酸など)存在下または非存在下あるいは、有機塩基(トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど)存在下または非存在下、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等)を用いて、0~100℃の温度で反応させることにより行なわれる。カルボキシ基の脱保護反応は前記した方法に準じて行なうことが出来る。

【0233】

本発明において、原料として用いられる一般式(II)~(VII)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0234】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0235】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[医薬品への適用]

S1P受容体(特にEDG-6)結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

【0236】

一般式(I)で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患(アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および/または治療薬として有用である。

【0237】

一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または



非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ngから10 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【0238】

一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

#### 【0239】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠等が含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0240】

舌下錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エ

リスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

#### 【0241】

経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

#### 【0242】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

#### 【0243】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗

酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0244】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0245】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0246】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0247】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0248】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0249】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2, 868, 691号パンフレットおよび同第3, 095, 355号パンフレットに詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【0250】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生

理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0251】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（登録商標）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0252】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0253】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0254】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0255】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 【0256】

一般式（I）で示される本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0257】

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含ま

れる。また時間差による投与は、一般式(I)で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

**【0258】**

一般式(I)で示される本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤の併用剤は、本明細書中に例示したものに限定されない。また、本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤の併用剤には、本明細書中に示したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

**【0259】**

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。例えば、EDG-6アゴニストの適応疾患である移植の拒絶反応の予防および/または治療効果の補完および/または増強のために用いるものとして、他の免疫抑制剤、抗生物質等が挙げられる。自己免疫疾患の予防および/または治療に用いるものとしては、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs、遅効性抗リウマチ剤)、他の免疫抑制剤、T細胞阻害剤、消炎酵素剤、軟骨保護剤、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤(抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、TNF $\alpha$ 阻害剤(抗TNF $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロン $\gamma$ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤等が挙げられる。EDG-6アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および/または治療効果の補完および/または増強のために用いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制剤、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォールスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤等が挙げられる。

**【0260】**

免疫抑制剤としては、例えば、アザチオプリン(商品名:イムラン、アザニン)、ミゾリビン(商品名:プレディニン)、メトトレキサート(商品名:メトトレキセート、リウマトレックス)、ミコフェノール酸モフェチル(商品名:セルセプト)、シクロホスファミド(商品名:エンドキサンP)、シクロスポリンA(商品名:ネオール、サンディミューン)、タクロリムス(FK506、商品名:プログラフ)、シロリムス(ラパマイシン)、エベロリムス(商品名:サーティカン)、プレドニゾロン(商品名:プレドニン)、メチルプレドニゾロン(商品名:メドロール)、オルソクロンOKT3(商品名:モロナブCD3)、抗ヒトリンパ球グロブリン(ALG、商品名:アールプリン)、デオキシスパーガリン(DSG、塩酸グスベリムス、商品名:スパニジン)等が挙げられる。

**【0261】**

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

**【0262】**

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピ

オン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルモネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

#### 【0263】

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、プフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エプリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

#### 【0264】

疾患修飾性抗リウマチ剤 (DMARDs、遅効性抗リウマチ剤) としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

#### 【0265】

消炎酵素剤としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

#### 【0266】

軟骨保護剤としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

#### 【0267】

プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。

## 【0268】

プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

## 【0269】

IL-1阻害剤（ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

## 【0270】

IL-6阻害剤（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、MRA等が挙げられる。

## 【0271】

TNF $\alpha$ 阻害剤（抗TNF $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

## 【0272】

ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シバムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。

## 【0273】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

## 【0274】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

## 【毒性】

本発明化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全であると判断できる。

## 【発明の効果】

## 【0275】

S1P受容体（特にEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

## 【0276】

一般式(I)で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および/または治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0277】

以下実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0278】

〔生物学的実施例〕

以下に示す生物学的実施例において本発明化合物の薬理活性を確認した。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明化合物を評価するための、本発明の測定方法は、測定方法、測定精度および/または測定感度に改良等を加えたものである。以下に詳細を示す。組織プレパラートの作製についても、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、常法となっている方法を活用し、適宜改良等を加えた。

実施例1: [ $^3\text{H}$ ] - S1P の EDG-6 への結合に対する化合物の拮抗作用の測定

EDG-6 過剰発現細胞を 12 穴プレートに  $2 \times 10^5$  個播き、12 時間後に細胞を 0.5 mL のアッセイバッファーで 2 回洗浄後、 $K_D$  値、 $B_{max}$  値を出すための飽和結合実験においては種々の濃度の D-エリスロースフィンゴシン-3- [ $^3\text{H}$ ] - 1-ホスフェートと 2  $\mu\text{L}$  の 0.01 N NaOH を加えた 0.4 mL のアッセイバッファー中において、60 分氷上の条件で細胞をインキュベートした。次にウェルを 0.8 mL のアッセイバッファーで 2 回洗浄した後、0.5% TCA 0.1 mL、ライシスバッファー (2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、4% NaOH、0.1% SDS) 0.4 mL、1 N HCl 0.1 mL を加えて、細胞全体を破碎させた。0.5 mL の破碎液をピペットマンにてガラスバイアル (PACKARD) へ回収し、7 mL の ACS II (Amersham) を加え、よく攪拌させた後に、液体シンチレーションカウンター (TRI-CARB 2900 TR PACKARD) で放射活性を測定し、 $K_D$  値を求めた。なお、非特異的結合は 0.01 N NaOH の代わりに非標識 S1P を終濃度で 25  $\mu\text{M}$  となるように加えることにより求めた。また以上より求めた  $K_D$  値をもとに  $K_i$  値を求める競合結合実験では、5 nmol/L の D-エリスロースフィンゴシン-3- [ $^3\text{H}$ ] - 1-ホスフェートと 0~1  $\mu\text{mol/L}$  の評価化合物を加えた 0.4 mL のアッセイバッファー中において、60 分氷上の条件で細胞をインキュベートした。以下、洗浄作業以降は飽和結合実験と同様にして放射活性を測定した。

〔結果〕本発明化合物は、100  $\mu\text{mol/L}$  にて拮抗作用を示した。例えば、3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸の  $K_i$  値は 0.352  $\mu\text{mol/L}$  であった。

実施例2: 血中リンパ球数の測定と、化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討

雄性 Sprague-Dawley ラット (日本チャールスリバー、使用時 6 週齢) に本発明化合物を経口投与した。投与 4 時間後、エーテル麻酔下において、ラット四肢を固定後、腹部大静脈より採血した。得られた血液の一部を、多項目自動血球計数装置 (Sysmex SF-3000) を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。尚、評価に用いるラットは、12 時間以上絶食したものをを用いた。例数は 4 または 5 で行った。

〔結果〕3- (3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸は、10、30、100 mg/kg で濃度依存的にリンパ球を減少させた。

実施例3: 細胞内カルシウムイオン [ $\text{Ca}^{2+}$ ] <sub>i</sub> の濃度変化をモニターすることによる本発明化合物の EDG 拮抗活性の評価:

ヒト EDG-1、EDG-3、EDG-5 または EDG-8 遺伝子をそれぞれ過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー (CHO) 細胞を、10% FBS (ウシ胎児血清)、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン (5  $\mu\text{g/mL}$ ) 含有の Ham' s F12 培地 (GIBCO BRL 社製) で培養した。培養した細胞を 5  $\mu\text{M}$  Fura2-AM 溶液 (10% FBS、20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4)、および 2.5 mM プロベネシド含有の Ham' s F12 培地) 中で、37℃、60 分間インキュベートした。20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) および 2.5 mM プロベネシドを含む Hanks 液で 1 回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム (FDSS 6000; 浜松ホトニクス (株)) にプレートをセットし、30 秒間



無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬（終濃度：1 nM～10  $\mu$ M、ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液）を添加し、その5分後にS1P（終濃度：100 nM）を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒間隔で測定した（励起波長340 nmおよび380 nm、蛍光波長500 nm）。

#### 【0279】

化合物の各EDGに対するアゴニスト活性は、評価化合物の代わりにDMSOを添加したウエルでのS1P刺激でのピーク値をコントロール値（A）とし、評価化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値（B）とを比較し、細胞内カルシウムイオン  $[Ca^{2+}]$  濃度上昇率を%で、上昇率（%）=  $(B/A) \times 100$  で算出した。化合物の各濃度での上昇率を求めEC<sub>50</sub>値を算出した。

#### 実施例4：リンパ節の組織染色：

実施例2で使用した、化合物投与を行った雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）および媒体のみを投与したラットより、それぞれ各リンパ節を摘出した。定法に従い、組織をホルマリン固定した後、プレパラートを作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色法により、リンパ組織内の皮質部、髄質部、辺縁洞部、リンパ洞部等の状態を観察した。

#### 【0280】

##### 〔製剤例〕

本発明の実施に用いられうる製剤例を以下に示す。

##### 製剤例1：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ 3-〔3-（4-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル）プロピルアミノ〕プロパン酸	..... 100 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	..... 20.0 g
・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	..... 10.0 g
・ 微結晶セルロース	..... 870 g

##### 製剤例2：

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20 mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

・ 3-〔3-（4-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル）プロピルアミノ〕プロパン酸	..... 200 g
・ マンニトール	..... 2 kg
・ 蒸留水	..... 50 L

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0281】

本発明は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

#### 【0282】

S1P受容体（特にEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

#### 【0283】

一般式（I）で示される本発明化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、EDG-6結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および／または治療薬として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

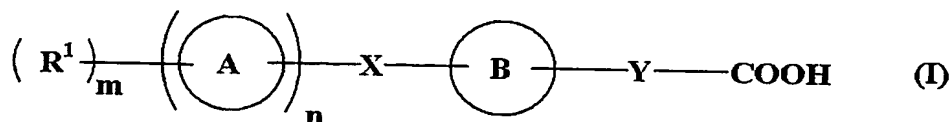
新規な S1P 受容体結合能および／または免疫抑制作用を有する化合物を提供すること。

【解決手段】

S1P 結合能を有する化合物を含有してなる薬剤は免疫抑制剤として有用である。

一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、並びにそれらを含有してなる薬剤。

【化 1】



(式中、環 A は環状基；環 B は置換基を有していてもよい環状基；X は結合手か主鎖の原子数 1～8 のスペーサー；Y は結合手か主鎖の原子数 1～10 のスペーサー；n は 0 か 1；n が 1 の場合、m は 0 か 1～7 の整数、かつ R<sup>1</sup> は置換基、かつ m が 2 以上のとき R<sup>1</sup> は同じでも異なってもよく、n が 0 の場合、m は 1、かつ R<sup>1</sup> は H、置換基を表わす)

上記の一般式 (I) で示される化合物は EDG-6 結合能を有し、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-306088
受付番号	50301433636
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 8月29日

特願 2003-306088

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社